

## New substituted salicylic acid derivatives

**Patent number:** CH443350  
**Publication date:** 1967-09-15  
**Inventor:** HAACK ERICH DR PHIL (DE); GALL RUDI DR PHIL (DE); RER NAT HEERDT RUTH DR (DE); ACHELIS JOHANN DANIEL PROF DR (DE); RER NAT SCHMIDT FELIX H DR (DE)  
**Applicant:** BOEHRINGER & SOEHNE GMBH (DE)  
**Classification:**  
 - **International:** C07C65/02  
 - **European:** C07C45/29; C07C47/57; C07C51/16; C07C51/377; C07C65/105; C07C65/19; C07C65/24  
**Application number:** CH19630003482 19630319  
**Priority number(s):** DE1962B066450 19620321; DE1962B069969 19621213

**Also published as:**

- LU43384 (A)
- GB966479 (A)
- CH479526 (A5)
- SE312142 (B)
- FI42093B (B)

[more >>](#)
[Report a data error here](#)

Abstract not available for CH443350

Abstract of corresponding document: **GB966479**

The invention comprises compounds of general formula: <FORM:0966479/C1/1> wherein X and Y represent hydrogen or halogen atoms or hydroxyl or C1- 3 alkyl or alkoxy radicals, and A is a straight or branched chain saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon radical containing 2 to 4 carbon atoms; and their preparation by (1) treating a compound of formula: <FORM:0966479/C1/2> or an alkali metal salt thereof, with carbon dioxide, (2) treating a compound of formula: <FORM:0966479/C1/3> with an oxidising agent, (3) treating a compound of formula: <FORM:0966479/C1/4> with a hydrohalic acid, (4) in the preceding processes where the p-position to the phenolic hydroxy group is first blocked with a halogen atom this is split off at the end of the reaction by catalytic hydrogenation, and (5) where A in a compound I is unsaturated, forming the corresponding saturated compound by catalytic hydrogenation. Sodium salts of certain products are mentioned. Starting materials obtained are 3-(a -methyl-benzyl)-5-chloro-saligenin by treatment of 2-(a -methyl-benzyl)-4-chlorophenol with aqueous alkaline formaldehyde; hydrogenation yields 3-(a -methyl-benzyl)-saligenin which can also be obtained by lithium aluminium hydride of 3-(a -methyl-benzyl)-salicylic acid; treatment with methyl iodide yields 2-methoxy-3-(a -methyl-benzyl)-benzyl alcohol, the corresponding benzoic acid being obtained by potassium permanganate oxidation. 3-(a -Methyl-benzyl)-5-chloro-salicyl aldehyde is obtained from the corresponding saligenin using m-nitrobenzene-sulphonic acid sodium salt; 3-(a -methyl-benzyl)-salicyl aldehyde is similarly obtained.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:



Int. Cl.:

Gesuchsnr. 3482/63

Anmeldungsdatum: 19. März 1963, 16 1/2 Uhr

Prioritäten:

Deutschland, 21. März und  
13. Dezember 1962 (B 66450  
IV b/12 q, B 69969 IV b/12 o)

Patent erteilt:

15. September 1967

Patentschrift veröffentlicht:

15. Februar 1968

S

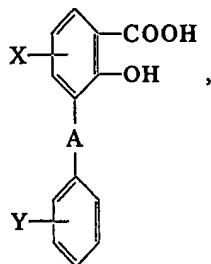
## HAUPTPATENT

C. F. Boehringer &amp; Soehne GmbH, Mannheim-Waldhof (Deutschland)

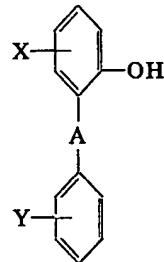
## Verfahren zur Herstellung von neuen Salicylsäure-Derivaten

Dr. phil. Erich Haack, Heidelberg, Dr. phil. Rudi Gall, Dr. rer. nat. Ruth Heerdt, Mannheim, Prof. Dr. med. Johann Daniel Achelis, Heidelberg, und Dr. rer. nat. Felix H. Schmidt, Mannheim-Neustadt (Deutschland),  
sind als Erfinder genannt worden

1  
In 3-Stellung durch einen Aralkylrest substituierte  
Salicylsäuren der Formel



2  
Die Erfindung betrifft ein Verfahren für Herstellung  
der neuen Aralkyl-salicylsäuren, bei welchem man ein  
substituiertes Phenol der Formel



5  
in welcher X und Y Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl-  
oder niedrige Alkyl- bzw. Alkoxygruppen bedeuten und  
A einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder  
ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest von  
2-4 Kohlenstoffatomen vorstellt, sind in der Literatur  
bislang nicht beschrieben.

10  
Es wurde gefunden, daß diese neuen Verbindungen  
eine starke Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel  
haben, die sich in ihrer Fähigkeit zur Senkung des normalen  
Blutzuckerspiegels und insbesondere des phototo-  
logisch erhöhten Blutzuckerspiegels zeigt. Eine im Prin-  
zip gleichartige Wirkung besitzt auch - wie bereits be-  
kannt - die Salicylsäure sowie einige ihrer Substitutions-  
produkte (vgl. z. B. J. Pharm. a. Pharmacol. 11/1959,  
S. 705; Biochem. J. 75/1060, S. 298). Die Wirkung  
der neuen Verbindungen ist jedoch wesentlich höher  
(etwa das 5- bis 10fache und mehr); dabei ist gleich-  
zeitig die akute Toxizität nur wenig höher als die der  
Salicylsäure selbst. Die Verbindungen besitzen somit  
hohes Interesse, insbesondere zur Behandlung von dia-  
betischen Zuständen, wofür sie entweder allein oder in  
Kombination mit anderen, gleichfalls auf den Kohle-  
hydratstoffwechsel einwirkenden Substanzen geeignet  
sind.

15  
bzw. dessen Alkalialze mit Kohlendioxyd behandelt.  
Diese Carboxylierung wird vorzugsweise unter den  
Reaktionsbedingungen der Kolbe-Schmitt-Synthese oder  
einer der bekannten Variationen dieses Verfahrens vor-  
genommen (vgl. Chem. Reviews 57/1957, S. 583). An-  
stelle der freien Phenole kann man auch o-metallierte  
Derivate der Carboxylierung unterwerfen.

20  
Bei der oben genannten Reaktion ist es mitunter  
wünschenswert oder erforderlich, daß man die p-Stel-  
lung zur OH-Gruppe zwischenzeitlich durch eine nach  
erfolgter Umsetzung leicht abspaltbare Gruppe blockiert.  
Hierfür kommen Halogen, Nitro- oder Aminogruppen  
in Frage, die man z. B. durch reduktive Verfahren wieder  
entfernen kann; eine weitere Möglichkeit ist die Blok-  
kierung der p-Stellung mit einem tert.-Butylrest, welcher  
mit Aluminiumchlorid abspaltbar ist. Die Herstellung  
der ungesättigten Salicylsäure-Derivate (A ≡ ungesättig-  
ter, geradkettiger oder verzweigter aliphatischer Kohlen-  
wasserstoffrest) erfolgt prinzipiell in analoger Weise wie  
die der gesättigten Verbindungen, wobei allerdings die-  
jenigen Methoden weniger geeignet sind, bei denen die  
ungesättigte Aralkylgruppe in Mitleidenschaft gezogen  
wird.

Die ungesättigten Salicylsäure-Derivate besitzen selbst eine starke blutzuckersenkende Wirkung. Sie sind aber auch wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen obiger Formel, in welcher A einen Alkylenrest bedeutet; denn sie lassen sich durch Hydrierung in einfacher Weise in die Aralkyl-salicylsäuren überführen.

### Beispiele

#### 1. 3-( $\alpha$ -Methyl-benzyl)-salicylsäure

In eine Lösung von 38 g 2-( $\alpha$ -Methyl-benzyl)-phenol in 500 cm<sup>3</sup> Xylol werden unter Rückfluß und ständigem Durchleiten von Kohlendioxyd 8,8 g Natrium in kleinen Stücken innerhalb von 2 Stunden eingetragen. Anschließend wird noch weitere 4 Stunden unter Durchleiten von Kohlendioxyd erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man nichtumgesetzte Natriumreste mit Alkohol und engt die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, angesäuert und mit Äther extrahiert. Der ätherischen Lösung entzieht man die gebildete Säure mit Sodalösung, während nichtumgesetztes Ausgangs-Phenol im Äther verbleibt und zurückgewonnen wird. Die Sodalösung wird nun angesäuert, erneut mit Äther extrahiert und der Äther nach dem Trocknen eingengeht. Als Rückstand erhält man 29,5 g (= 63,6 % d. Th.) 3-( $\alpha$ -Methyl-benzyl)-salicylsäure vom Fp. 132–134°. Der Schmelzpunkt steigt nach Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin (5 : 1) oder aus 50 % wässrigem Alkohol auf 136–138°.

In analoger Weise erhält man die folgenden Verbindungen:

3-( $\alpha$ , $\alpha$ -Dimethyl-benzyl)-salicylsäure	Fp. 199–200°
3-( $\alpha$ -Methyl-2'-methylbenzyl)-salicylsäure	Fp. 186–187°
3-( $\beta$ -Phenyl-äthyl)-salicylsäure	Fp. 145–147°
3-( $\alpha$ -Äthyl-benzyl)-salicylsäure	Fp. 114–116°

#### 2. 3-( $\alpha$ -Methyl-2'-methoxybenzyl)-salicylsäure

12,2 g 2-( $\alpha$ -Methyl-2'-methoxybenzyl)-phenol-Natriumsalz werden in 35 cm<sup>3</sup> Diäthylenglykol-dimethylether gelöst und im 200 cm<sup>3</sup>-Autoklav 10 Stunden bei 200° unter 105 atü Kohlendioxyd erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel 1. Ausbeute 60 % d. Th. 3-( $\alpha$ -Methyl-2'-methoxybenzyl)-salicylsäure vom Fp. 176°.

#### 3. 3-( $\alpha$ -Methyl-4'-chlorbenzyl)-salicylsäure

2,77 g Natrium werden in 50 cm<sup>3</sup> abs. Methanol gelöst und 27 g 2-( $\alpha$ -Methyl-4'-chlorbenzyl)-phenol (Kp<sub>0,2</sub> 159–160°) zugegeben. Das Methanol wird im Vakuum verdampft. Den Rückstand nimmt man zweimal in je 20 cm<sup>3</sup> abs. Xylol auf und engt wieder im Vakuum ein. Schließlich gibt man nochmals 30 cm<sup>3</sup> Xylol zu und destilliert das Xylol ohne Vakuum unter Einleiten von Stickstoff ab. Nach Zugabe von 100 cm<sup>3</sup> Xylol wird bei 130–140° unter Röhren 9 Stunden trockenes Kohlendioxyd eingeleitet. Die Aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel 1. Ausbeute: 15,6 g 3-( $\alpha$ -Methyl-4'-chlorbenzyl)-salicylsäure vom Fp. 189°.

4. Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man die folgenden Verbindungen:

3-( $\gamma$ -Phenyl-propyl)-salicylsäure	F. 128–130°
3-( $\alpha$ -Methyl-benzyl)-6-methyl-salicylsäure	F. 129–131°
3-( $\alpha$ -Methyl-benzyl)-5-methyl-salicylsäure	F. 160–161°

3-( $\alpha$ -Methyl-m-methylbenzyl)-salicylsäure	F. 106–108°
3-( $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenäthyl)-salicylsäure	F. 125–127°
3-( $\beta$ -o-Hydroxy-phenäthyl)-salicylsäure	F. 160–162°
3-( $\alpha$ -Methyl-benzyl)- $\gamma$ -resorcylsäure	F. 167°
3-( $\alpha$ -Methyl-p-methylbenzyl)-salicylsäure	F. 160°

5. In analoger Weise wie im Beispiel 2 beschrieben – jedoch unter Verwendung von Xylol als Lösungsmittel – erhält man die 3-( $\alpha$ -Methyl-o-fluorbenzyl)-salicylsäure vom F. 157–158°.

6. Nach der in Beispiel 3 beschriebenen Methode erhält man folgende Verbindungen:

3-( $\alpha$ -Methyl-m-chlorbenzyl)-salicylsäure	F. 95°
3-( $\beta$ -o-Chlor-phenäthyl)-salicylsäure	F. 163°

#### 7. 3-( $\alpha$ -Vinyl-benzyl)-salicylsäure

11 g Natrium werden in 400 ml trockenem Xylol geschmolzen. Dann läßt man 50 g 2-( $\alpha$ -Phenyl-allyl)-phenol (hergestellt nach B. 58/1925, S. 275) in 100 ml Xylol zulaufen. Anschließend leitet man in die Lösung unter Röhren und Rückfluß 9 Stunden Kohlendioxyd ein. Nach Abkühlen gibt man etwas Alkohol zu und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Sodalösung aufgenommen und diese mehrmals mit Ligroin extrahiert. Aus dem Ligroinextrakt können 12 g nichtumgesetztes Ausgangsphenol zurück erhalten werden. Die wässrige Lösung wird mit Tierkohle erhitzt und in das Filtrat Schwefeldioxyd eingeleitet. Das ausgefallene Produkt wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 40,2 g 3-( $\alpha$ -Vinyl-benzyl)-salicylsäure vom F. 119–122°. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Ligroin schmilzt die Verbindung bei 124 bis 125°; Ausbeute an reinem Produkt: 28,2 g (= 61 % d. Th., bezogen auf umgesetztes Ausgangsphenol).

Durch katalytische Hydrierung der 3-( $\alpha$ -Vinyl-benzyl)-salicylsäure unter Verwendung von Palladium-Kohle als Katalysator erhält man in 93 %iger Ausbeute die im Beispiel 1 beschriebene 3-( $\alpha$ -Äthyl-benzyl)-salicylsäure vom F. 114–116°.

#### 8. 3-( $\beta$ -Styryl)-salicylsäure

11,8 g o-Oxystilben (Fp. 145–146°; A. 433/1923, S. 240) werden mit molaren Mengen Natriummethylat (13,8 g Natrium in 40 ml absol. Methanol) in das Natriumsalz übergeführt. Zur Entfernung des Methanols wird Xylol zugesetzt und so lange destilliert, bis nur noch reines Xylol übergeht. Anschließend versetzt man die Xylol-Lösung des Natriumsalzes mit 4,2 g Kaliumcarbonat und carboxyliert 7 Stunden im Autoklav bei 130° unter 56 atü Kohlendioxyd-Druck. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser extrahiert, der erhaltene Extrakt angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherextrakt wird mit verdünnter Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die erhaltene Lösung angesäuert und der Niederschlag abfiltriert. Nach dem Umkristallisieren aus Toluol erhält man 4,9 g 3-( $\beta$ -Styryl)-salicylsäure vom F. 201–203°; Ausbeute 34 % d. Th.

In analoger Weise erhält man die folgenden Verbindungen:

3-( $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -styryl)-salicylsäure	F. 155–158°
---	-------------

Das als Ausgangsprodukt verwendete o-( $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -styryl)-phenol siedet bei Kp<sub>0,1</sub> 123–129°. Die Reini-

gung des Endprodukts erfolgt über das Natriumsalz,  
3-[ $\beta$ -(2'-Chlor-styryl)]-salicylsäure F. 220-222°

Das als Ausgangsprodukt verwendete o-Chlor-o'-oxystilben schmilzt bei 133°. Die Reinigung des Endprodukts erfolgt über das Natriumsalz.

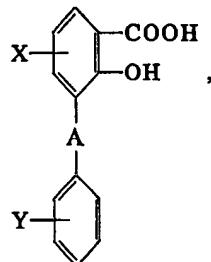
3-( $\alpha$ -Styryl)-salicylsäure F. 143-145°

Das als Ausgangsprodukt verwendete 2-( $\alpha$ -Methylen-benzyl)-phenol wird nach B 36/1903, S. 4002 hergestellt. Die Reinigung des Endprodukts erfolgt durch Umkristallisation aus Benzol/Ligroin.

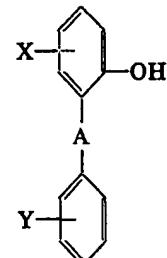
Durch katalytische Hydrierung der letztgenannten Verbindung unter Verwendung von Palladium-Kohle als Katalysator erhält man in 96 % iger Ausbeute die im Beispiel 1 beschriebene 3-( $\alpha$ -Methyl-benzyl)-salicylsäure vom F. 136-138°.

#### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen Salicylsäure-Derivaten der Formel



in welcher X und Y Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl- oder niedrige Alkyl- bzw. Alkoxygruppen bedeuten und A einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest von 2-4 Kohlenstoffatomen vorstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man ein substituiertes Phenol der Formel



in welcher X, Y und A die oben angegebene Bedeutung haben bzw. dessen Alkaliverbindungen mit Kohlendioxyd behandelt.

#### UNTERANSPRUCH

Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man in Verbindung mit freier p-Stellung zur OH-Gruppe diese p-Stellung intermediär durch einen nach erfolgter Umsetzung abspaltbaren Substituenten blockiert.

C. F. Boehringer & Soehne GmbH  
Vertreter: Dr. G. Volkart & Co., Zürich